

## · 反药组合研究专题 ·

# 芫花甘草反药组合宜忌条件的实验研究 回顾与评析

修琳琳 钟赣生 张建美 许皖 郭岩松 柳海艳 欧丽娜 赵桐 刘佳 王思睿

**【摘要】** 利用中国知网、万方、维普、PubMed 数据库,系统检索 1949 年以来关于“十八反”中芫花甘草反药组合用的研究文献,检索文章的过程中剔除综述及临床研究类文章,选取实验研究方面的文章,总结归纳芫花甘草反药组合配伍使用的适宜和禁忌条件。初步认为芫花与甘草比例为 1:1 为适宜条件;芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大,为禁忌条件。而给药途径、煎煮方法、炮制品种方面的研究较少,很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件。芫花甘草能否同用不能一概而论,而是受到不同条件的限制。在今后的科学研究中,应增加多条件交叉、多层次深入的研究,丰富和完善芫花甘草配伍的宜忌条件,进而对临床应用提供可参考的指导意见。

**【关键词】** 十八反; 芫花; 甘草; 反药组合; 宜忌条件

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.09.005

**Review on the experimental studies of suitable and contraindication conditions of Chinese medicine antagonism compatibility genkwa flos and glycyrrhiza** XIU Lin-lin, ZHONG Gan-sheng, ZHANG Jian-mei, et al. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: ZHONG Gan-sheng, E-mail: zhonggansheng@sohu.com

**【Abstract】** This article summarized the suitable conditions and contraindication conditions of antagonism compatibility genkwa flos and glycyrrhiza from the selected experimental research articles by searching “genkwa flos and glycyrrhiza compatibility of Chinese medicine Eighteen antagonism” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. The efficacy and toxicity of the antagonism compatibility are affected by many conditions, including proportion, dose, extracting manner, prepared varieties, route of administration. We can concluded from literatures that it's suitable when the ratio of genkwa flos and glycyrrhiza are 1:1; while the contraindication conditions are when the ratios are less than 1:5 and high dose, or injecting intraperitoneally for a long time. Therefore, whether genkwa flos and glycyrrhiza can be used together or not is affected by different conditions. In the future, we can make more researches on it to enrich suitable and contraindication conditions for genkwa flos and glycyrrhiza compatibility.

**【Key words】** Eighteen antagonisms; Genkwa flos; Glycyrrhiza; Antagonism compatibility; Suitable and contraindication conditions

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2011CB505300,2011CB505306)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[修琳琳(博士研究生)、张建美(硕士研究生)、许皖(硕士研究生)、郭岩松(硕士研究生)、赵桐(硕士研究生)、刘佳(硕士研究生)、王思睿(硕士研究生)、钟赣生、柳海艳、欧丽娜]

作者简介:修琳琳(1985-),女,2014 级在读博士研究生。研究方向:中药药性理论研究。E-mail:xiulinlin525@sina.com

通讯作者:钟赣生(1961-),硕士,教授,博士生导师。研究方向:中药药性理论研究。E-mail:zhonggansheng@sohu.com

芫花与甘草相反,属于十八反反药组合之一。十八反,是中药配伍禁忌的主要内容之一,是中药药性理论的组成部分,也是历代医家争论的焦点<sup>[1]</sup>,古今医药专著论述也有出入,仍有很多可商榷的地方。近年来,有关芫花甘草这一反药组合的实验研究较多,如毒理研究、药理研究、作用机制研究等。研究思路及方法不同,实验结果也不相同,至今尚未形成较为统一的结论。上述实验表明,反药组合能否同用,需要在特定条件下研究。为此本文利用中国知网、万方、维普、PubMed 数据库,系统

检索 1949 年以来关于“十八反”中芫花甘草反药组合同用的研究文献,检索文章的过程中剔除综述及临床研究类文章,选取实验研究方面的文章,总结归纳芫花甘草反药组合配伍使用的适宜和禁忌条件,以期对今后的研究提供参考。

## 1 芫花甘草反药组合不同剂量配伍对药效/毒性的影响

中药的配伍有君臣佐使,药物剂量不同,在组方中作用的不同,对药效有重要的影响,可能会改变药物的药效、作用方向及毒性作用,甚至会起到相反的作用<sup>[2]</sup>。因此芫花甘草不同剂量配伍,对其药效或毒性的影响值得研究。

芫花与甘草同用,对大鼠有“相反”作用<sup>[3]</sup>,与甘草剂量有关,甘草大剂量时毒性增强,甘草剂量减小时则“相反”现象不显著。衡晴晴等<sup>[4]</sup>探讨芫花与不同剂量的甘草配伍对小鼠肠功能的影响,结果显示芫花甘草合煎液对小鼠肠功能的影响与配伍比例密切联系,合煎液总给药剂量大于 5 g/kg 时,随着甘草剂量增加时肠功能增强。芫花与甘草以 1:1、1:5、1:10、1:15、1:20 配伍,毒性随甘草量的增加而增强<sup>[5]</sup>,毒性反应主要体现在对神经系统的抑制,出现不安、无神和食欲减退等表现;对胃肠蠕动有促进作用,出现肠鸣音亢进现象;死亡动物解剖后可见胃肠黏膜出血、肝肾肿大。甘草伍用剂量小,对毒性并无影响,反之则毒性随之增强,说明相反药物配伍时的毒性作用与剂量有关<sup>[6]</sup>,即毒性增强是相对的,适量配伍对毒性影响很小,不能作为毒性增加的标准。

研究芫花与甘草合煎液中化学成分相互作用及其变化特点结果表明,芫花与甘草合煎,随甘草配伍剂量升高,芫花中二萜类等毒性成分溶出明显提高,从反药合煎过程化学物质相互作用促使毒性成分的溶出释放增加导致配伍禁忌的角度,揭示甘草所含化学成分促使芫花中二萜类等毒性物质的溶出释放增加是芫花与甘草配伍禁忌的物质基础和可能机制之一<sup>[7]</sup>。还有实验表明:芫花与甘草反药组合配伍对甘草中的异甘草素、甘草苷、甘草酸单铵盐和甘草次酸等主要药理成分含量均有不同程度的影响<sup>[8]</sup>。

由上,芫花与甘草配伍后,甘草所含化学成分促使芫花中二萜类等毒性物质的溶出释放增加是芫花与甘草配伍禁忌的物质基础和可能机制之一,

随着甘草用量增加,其毒性或肠促进作用增强。要减轻毒性,首先要注意反药组合配伍的不同剂量。其毒性作用与剂量有关,甘草的剂量加大,毒性随之增强,即毒性增强是相对的,一般小量的适量配伍对毒性影响很小。

## 2 芫花甘草反药组合不同比例配伍对药效/毒性的影响

中药配伍使用过程中,除了剂量配伍,还有比例配伍,反药是否相反与其配伍比例有关。

对芫花、甘草进行不同剂量组合配伍,以动物死亡数和体质量增减为观测指标,结果表明二者在不同剂量组合配伍时可能会出现协同、相加或拮抗作用<sup>[9]</sup>。当芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大时,腹腔注射或灌胃给药均可致家兔产生毒性反应甚至死亡<sup>[5]</sup>,可见芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大,为芫花甘草反药组合配伍的禁忌条件。

给急性肝损伤家兔芫花、甘草及不同比例(1:1、1:2、2:1)的水煎剂<sup>[10]</sup>,并未出现明显的不良反应,且从病理结果看,肝损伤的恢复未因服用单味药或不同比例配伍组方而减慢或加速,从临床观察看,对病情的改善有较明显的促进作用;芫花甘草以上述三种比例配伍后对生理状态下的小鼠具有协同作用,毒性比芫花或甘草的单味制剂明显增大,但对于急性肝损伤小鼠,芫花与甘草 1:1 配比组的小鼠存活率高于其他配比组,表明 1:1 比例对急性肝损伤可能有保护作用<sup>[11]</sup>。由此可见,相反药物配伍反还是不反存在配伍比例的问题,到底在某一特定比例会产生反的作用,还需要更为深入研究。

由上述实验可见,芫花甘草二者配伍是否相反,与配伍比例有关。目前比例研究大多集中在 1:1、1:2、2:1 等,初步认为,芫花与甘草比例为 1:1 为适宜条件,且对急性肝损伤可能有保护作用;芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大,为禁忌条件,毒性较大,会导致死亡。

## 3 芫花甘草不同煎煮方法对药效/毒性的影响

中药复方的煎煮方法不同,会影响药效发挥或改变毒性。《医学源流论》有言:“煎药之法,最宜深讲,药之效不效,全在乎此。”芫花甘草反药组合配伍中,多集中于分煎与合煎的实验研究。

丁爱华等<sup>[12]</sup>从离体回肠运动的角度探讨甘草

与芫花存在配伍禁忌,发现甘草单煎液呈现抑制回肠收缩作用,芫花单煎液则表现为促进回肠收缩作用,二者合并给药后,能显著抑制芫花促进回肠收缩作用,从而提示甘草与具有峻下逐水功效的芫花存在配伍禁忌。

徐芝秀等<sup>[13-16]</sup>从酶活性和基因水平研究甘草与芫花合用对 CYP2E1 的作用,结果表明:芫花与甘草合用诱导了 CYP2E1 的酶活性。由上述实验可知,芫花与甘草单煎、分煎、合煎等不同煎煮方法煎出的化学成分不同,对回肠收缩作用不同,可能煎煮后产生新的化合物,甘草对芫花的峻下逐水功效有拮抗作用。

#### 4 芫花甘草不同给药途径对药效/毒性的影响

杨致礼等<sup>[17]</sup>研究芫花与甘草等量配伍(按小鼠体质量 5 g/kg 给药)的煎剂、水浸剂灌服小鼠情况,观察 72 小时无死亡,改用腹腔注射,24 小时内死亡率为 100%,说明口服用药比注射用药安全。杨华春等<sup>[11]</sup>给小鼠灌服芫花甘草的水浸煎剂不引起死亡,也无明显症状,而用腹腔注射可引起死亡。

由上述实验初步认为,在芫花甘草给药途径方面,腹腔注射是禁忌条件,由于实验研究较少,无法总结出适宜条件,在今后的实验中应增加这方面的研究,以期得到更多的发现。

#### 5 芫花甘草不同炮制品种对药效/毒性的影响

中药炮制的主要目的之一,是消除或降低中药的毒性或副作用,确保用药安全。芫花属泻水逐饮药,临床常用醋炙芫花。

探讨醋芫花与甘草配伍禁忌的可能机制<sup>[18]</sup>,结果显示在《中华人民共和国药典》(一部)等效剂量范围内(其中醋芫花给药剂量分别对应《中华人民共和国药典》(一部)中规定的等效低限、高限和高限 2 倍剂量,即 0.12 g/kg、0.18 g/kg 和 0.36 g/kg,甘草给药剂量分别对应《中华人民共和国药典》(一部)中规定的甘草等效低限 0.5 倍、低限和低限 2 倍剂量,即 0.2 g/kg、0.4 g/kg 和 0.8 g/kg),醋芫花与甘草反药组合可明显拮抗芫花的利尿作用。另有实验表明,在药典规定的配比范围内随甘草比例升高,芫花不论醋炙与否,其中的二萜类成分和大多数黄酮类成分相对溶出率均呈上升趋势;而芫花甘草中的皂苷类成分和黄酮类成分相对溶出率影响较小<sup>[7]</sup>。

由上,在药典规定范围内,不论芫花醋炙与否,甘草均会影响芫花的二萜类成分。但是,关于芫花不同炮制品种的实验研究较少,无法实验中总结出宜忌条件,在今后的实验中应增加这方面的研究,以期得到更多的发现。

#### 6 总结

反药组合的应用,历来存在争议,探讨反药组合使用的宜忌条件,对于指导临床安全、有效用药,是非常有必要的。

综上所述,芫花与甘草同用,对其配伍后药效发挥或毒性改变的影响,受配伍剂量、配伍比例、煎煮方法、炮制品种、给药途径等多方面的影响。其中配伍剂量、配伍比例方面的研究较多,初步认为芫花与甘草比例为 1:1 为适宜条件;芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大,为禁忌条件。而给药途径、煎煮方法、炮制品种方面的研究较少,很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件,目前的实验研究多较为局限,在今后的研究中,增加多条件、多层次交叉研究,完善芫花甘草反药组合配伍的宜忌条件,以期临床安全用药提供重要的实验依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 张颖,高建联,苗明三. 中药“十八反”现代研究及分析[J]. 中医研究,2012,(23):11-15.
- [2] 王丹,康健. 中药剂量与药效的相关性研究[J]. 河南中医,2013,(7):1158-1159.
- [3] 徐央丽. 浅谈中药“十八反”[J]. 浙江中西医结合杂志,2007,17(3):186.
- [4] 衡晴晴,卞勇,李璘,等. 海藻大戟甘遂和芫花分别与不同剂量的甘草配伍对小鼠肠功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):374-379.
- [5] 姚宪章. 对反药甘草和芫花的动物实验及利用[J]. 动物学杂志,1977(2):12-14.
- [6] 金恩波,姜名璞,黄启福,等. 中药十八反的药理研究-芫花大戟甘遂海藻与甘草配伍时的相互作用[J]. 中成药,1982,(2):28.
- [7] 陈艳琰,钱大玮,尚尔鑫,等. 基于化学成分相互作用探讨芫花与甘草配伍禁忌的机制[J]. 药学报,2012,47(8):1043-1048.
- [8] 王钢,宋九华,伏秦超,等. 大戟海藻芫花和甘遂与甘草配伍对甘草主要成分的影响观察[J]. 中国兽医杂志,2013,49(1):43-45.
- [9] 关天增. 藻戟遂芫俱战草的实验研究[J]. 河南中医药学刊,1995,10(1):13-14.
- [10] 王佑之,王尊国,项光华. 急性肝损伤条件下芫花反甘草的实验研究[J]. 中兽医医药杂志,1991,37(1):2-4.

- [11] 杨华春,曲亚玲,杨致礼. 大戟、芫花反甘草在小鼠急性肝损伤条件下的毒性研究[J]. 甘肃农业大学学报,1990,25(2): 126-130.
- [12] 丁爱华,华永庆,段金廛. 甘草与大戟甘遂芫花的反药组合对大鼠离体回肠运动的影响[J]. 南京中医药大学学报,2012, 28(4):345-350.
- [13] 徐芝秀,石苏英,金科涛,等. 甘草与海藻大戟芫花配伍对大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中国药物与临床,2007,(7):493.
- [14] 丁选胜,阚毓铭,黄建强,等. 海藻甘草及其相伍用对小鼠肝药酶的影响[J]. 南京中医药大学学报,2002,(1):33.
- [15] 何益军,石苏英,金科涛,等. 甘草与大戟甘遂芫花配伍对大鼠肝脏细胞色素 P4501A2 酶活性的影响[J]. 中国药物与临床,2007,7(4):278.
- [16] 徐芝秀,石苏英,金科涛. 甘草与海藻提取液合用对 CYP3A1/2 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中国药师,2007,10(6):515.
- [17] 杨致礼. 中药十八反在小白鼠上的毒性试验[J]. 甘肃农大学学报,1982,(1):46.
- [18] 余果,陈艳琰,段金廛,等. 基于甘草对醋芫花泻下逐水效应的影响探讨反药组合配伍禁忌机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(5):825-830.
- (收稿日期: 2015-05-10)  
(本文编辑: 董历华)